ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1971 N° 55

# ÉTUDE D'UN CORTICOIDE FLUORE :

# LA FLUMETHASONE

## SON UTILISATION CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

★

*THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE*

(DIPLOME D'ÉTAT)

*Présentée et soutenue publiquement en juin 1971*

*devant*

*L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE*

PAR

HURTREL-LARRIBEAU (Maryse, Suzanne)

NÉE LE 18 MAI 1946, A CONDOM (GERS)

---

JURY

*Président* : M. GADRAT, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.

*Assesseurs* : M. FLORIO, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

M. RICO, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE M. ESPIC

13, RUE GONZALEZ, TOULOUSE

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0078

# ÉTUDE D'UN CORTICOIDE FLUORE :
# LA FLUMÉTHASONE

## SON UTILISATION
## CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1971 N° 55

# ÉTUDE D'UN CORTICOIDE FLUORE :

# LA FLUMETHASONE

## SON UTILISATION CHEZ LES CARNIVORES DOMESTIQUES

★

*THÈSE POUR LE DOCTORAT VÉTÉRINAIRE*

(DIPLOME D'ÉTAT)

*Présentée et soutenue publiquement en juin 1971*

*devant*

*L'UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER DE TOULOUSE*

PAR

HURTREL-LARRIBEAU (Maryse, Suzanne)

NÉE LE 18 MAI 1946, A CONDOM (GERS)

---

JURY
- *Président* : M. GADRAT, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.
- *Assesseurs* : M. FLORIO, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.
- *Assesseurs* : M. RICO, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE M. ESPIC

13, RUE GONZALEZ, TOULOUSE

1971

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

# ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Directeur .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. MM. FLORIO
Directeurs honoraires.. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. PONS
DARRASPEN
Professeur honoraire .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. .. LOMBARD

## PERSONNEL ENSEIGNANT

**Chaire de Pharmacie-Toxicologie.**
Professeur titulaire : M. GODFRAIN.
Maître-Assistant : Mme BURGAT-SACAZE.
Pharmacie et Toxicologie.

**Chaire de Physique-Chimie Biologiques et Médicales**
Professeur titulaire : M. RICO.
Maître-Assistant Agrégé : M. LORGUE.
Physique biologique et médicale.
Chimie biologique et médicale.

**Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques.**
Professeur titulaire : M. PAVAUX.
Anatomie descriptive. Extérieur.
Anatomie appliquée. Tératologie.

**Chaire de Physiologie et Thérapeutique.**
Professeur titulaire : M. RUCKEBUSCH.
Maître-Assistant Agrégé : M. FARGEAS.
Physiologie. Thérapeutique. Pharmacodynamie.

**Chaire d'Histologie. Anatomie Pathologique.**
Professeur titulaire : M. VAN HAVERBEKE.
Maître de Conférences non Chef de Service,
Professeur sans Chaire : M. CABANIE.
Histologie. Embryologie. Anatomie Pathologique.

**Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'Origine animale.**
Professeur titulaire : M. LABIE.
Maître-Assistant : M. EECKHOUTTE.
Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des denrées alimentaires d'origine animale.

**Chaire de Parasitologie et Maladies parasitaires.**
Professeur titulaire : M. BRIZARD.
Maître-Assistant : M. DORCHIES.
Zoologie appliquée. Parasitologie externe. Parasitologie interne. Clinique.

**Chaire de Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores.**
Professeur titulaire : M. FLORIO.
Maître de Conférences non chef de Service.
Professeur sans Chaire : M. LESCURE.
Maître-Assistant : M. GUELFI.
Sémiologie et Pathologie Médicale des Equidés et des Carnivores.
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique.

**Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des animaux de basse-cour.**
Professeur titulaire : M. TOURNUT.
Maître de Conférences, non Chef de Service,
Professeur sans Chaire : M. ESPINASSE.
Sémiologie et Pathologie Médicale du bétail et des animaux de basse-cour. Clinique ambulatoire.

**Chaire de Pathologie Chirurgicale.**
Professeur titulaire : N.
Maître de Conférence, Chef de Service :
M. CAZIEUX.
Propédeutique et Sémiologie chirurgicale.
Technique chirurgicale. Pathologie chirurgicale. Podologie. Clinique.

**Chaire de Pathologie de la Reproduction.**
Professeur titulaire : M. BERTHELON.
Maître de Conférences, non Chef de Service,
Professeur sans Chaire : M. ROYAL.
Sémiologie et Propédeutique.
Pathologie de la Reproduction. Obstétrique. Clinique.

**Chaire de Maladies Contagieuses. Zoonoses. Législation Sanitaire.**
Professeur titulaire : M. SAURAT.
Maître-Assistant : M. CHANTAL.
Maladies contagieuses. Zoonoses. Législation sanitaire.

**Chaire de Pathologie Générale. Microbiologie. Immunologie.**
Professeur titulaire : M. LAUTIE.
Pathologie Générale. Microbiologie. Immunologie.

**Chaire de Zootechnie et Economie Rurale.**
Professeur titulaire : M. QUEINNEC.
Maître-Assistant : M. DARRE.
Ethnologie. Génétique appliquée.
Hygiène générale. Zootechnie. Elevage.
Economie générale et des productions animales.

**Chaire d'Alimentation.**
Professeur titulaire : M. FALIU.
Maître-Assistant agrégé : M. GRIESS.
Botanique appliquée et Bromatologie.
Agronomie. Alimentation.

## COURS COMPLÉMENTAIRES — CHARGÉS D'ENSEIGNEMENT

Antibiothérapie des Maladies infectieuses.
M. MONNIER.

Aspect médical des Zoonoses.
M. ARMENGAUD.

Energétique.
M. LABOUCHE.

Initiation à l'informatique biomédicale.
M. FERNET.

Agronomie.
M. COMBRET.

Métabolismes.
M. RAYNAUD.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

UNIV. LEIDEN BIBL.

A MON MARI

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT,
*de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse.*

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence du Jury de notre thèse.

Hommages respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FLORIO,
*Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Officier de l'Ordre National du Mérite.*

Qu'il veuille trouver ici l'expression de nos remerciements et de notre profonde reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR RICO,
*de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.*

Nous vous sommes reconnaissant de nous avoir fait l'honneur de faire partie de notre Jury de Thèse.

A Monsieur VALLEE,

*Docteur Vétérinaire,*

*Président Directeur Général*

*de l'Institut de Sérothérapie de Toulouse.*

*Chevalier de la Légion d'honneur,*

Qui nous a permis d'élaborer notre thèse.

Qu'il veuille trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur BORREL,

*Docteur Vétérinaire,*

*Directeur Général*

*de l'Institut de Sérothérapie de Toulouse.*

Qui a bien voulu nous conseiller et nous aider dans notre travail.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de nos remerciements.

A Monsieur GUELFI,

*Maître-Assistant*

*à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.*

Avec notre reconnaissance profonde et sincère pour l'aide qu'il nous prodigua dans notre travail.

# INTRODUCTION

La découverte et les progrès de la préparation des corticoïdes de synthèse ont permis d'élargir le cadre de leurs applications cliniques.

A côté de leurs propriétés physiologiques, facilement prévisibles, à dose élevée, ces corps possèdent des propriétés pharmacologiques, en particulier, anti-inflammatoires, qui ont des effets thérapeutiques du plus haut intérêt en Médecine Vétérinaire canine, dans certaines affections fréquentes et rebelles qui posent, parfois au praticien, des problèmes difficiles à résoudre.

C'est pourquoi, nous avons pensé faire œuvre utile en étudiant un nouveau corticostéroïde de synthèse dérivé de la deltahydrocortisone : la 6 $\alpha$, 9 $\alpha$ difluoro, 16 $\alpha$ méthyl prednisolone ou flumethasone * qui possède une grande activité anti-inflammatoire et une légère action retard due à une particularité de son métabolisme.

Dans l'espèce canine, les affections justiciables d'un traitement par les corticostéroïdes sont nombreuses, parmi les plus fréquentes, citons :

— les affections de l'appareil locomoteur (arthrite, tendinite),

— les affections allergiques (eczéma, urticaire, purpura...),

— les états de choc (opération, brûlure, traumatisme...),

— les affections inflammatoires locales (conjonctivite, iridocyclite, kératite non accompagnée d'ulcération, mammite...),

— certaines affections du foie (cirrhose, angiocholite...) et, d'une façon générale, tous les états inflammatoires aigus sont justiciables de la corticothérapie associée à une antibiothérapie adaptée, dans les infections microbiennes.

---

* Cortexilar (ND) commercialisé par l'Institut de Sérothérapie de Toulouse. Licence Syntex.

Nous voyons que le champ d'action de ces corps est très vaste. Notre expérience comprend essentiellement le traitement :

— d'affections inflammatoires localisées,

— d'affections respiratoires aiguës, subaiguës et chroniques,

— de purpuras allergiques,

— d'affections de l'appareil locomoteur (arthrose).

La première partie de notre travail sera consacrée à l'étude des caractères et des propriétés physico-chimiques et biologiques de la flumethasone.

Dans la deuxième partie, nous décrirons les essais cliniques : pour chaque cas, nous présenterons la symptômatologie de l'affection ainsi que les observations effectuées au cours du traitement. Nous dresserons, alors, un bilan des résultats obtenus et, nous conclurons, en mettant en évidence, l'intérêt que présente cette thérapeutique.

PREMIÈRE PARTIE

# PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES DE LA FLUMETHASONE

## I. GÉNÉRALITÉS SUR LES CORTICOIDES : PLACE DE LA FLUMETHASONE

Les surrénales sont des glandes à sécrétion interne situées près des reins. Elles comprennent deux parties :

— une partie médullaire qui secrète l'adrénaline,

— une partie corticale qui élabore plusieurs hormones.

A partir d'extraits corticosurrénaux, on est parvenu à extraire un grand nombre de corps chimiquement voisin, caractérisés par un noyau stérolique : ce sont les cortico-stéroïdes, apparentés d'ailleurs aux hormones sexuelles. On les divise en :

— minéralocorticoïdes (du type desoxycorticostérone) ainsi appelés en raison de leur action sur l'eau et les électrolytes,

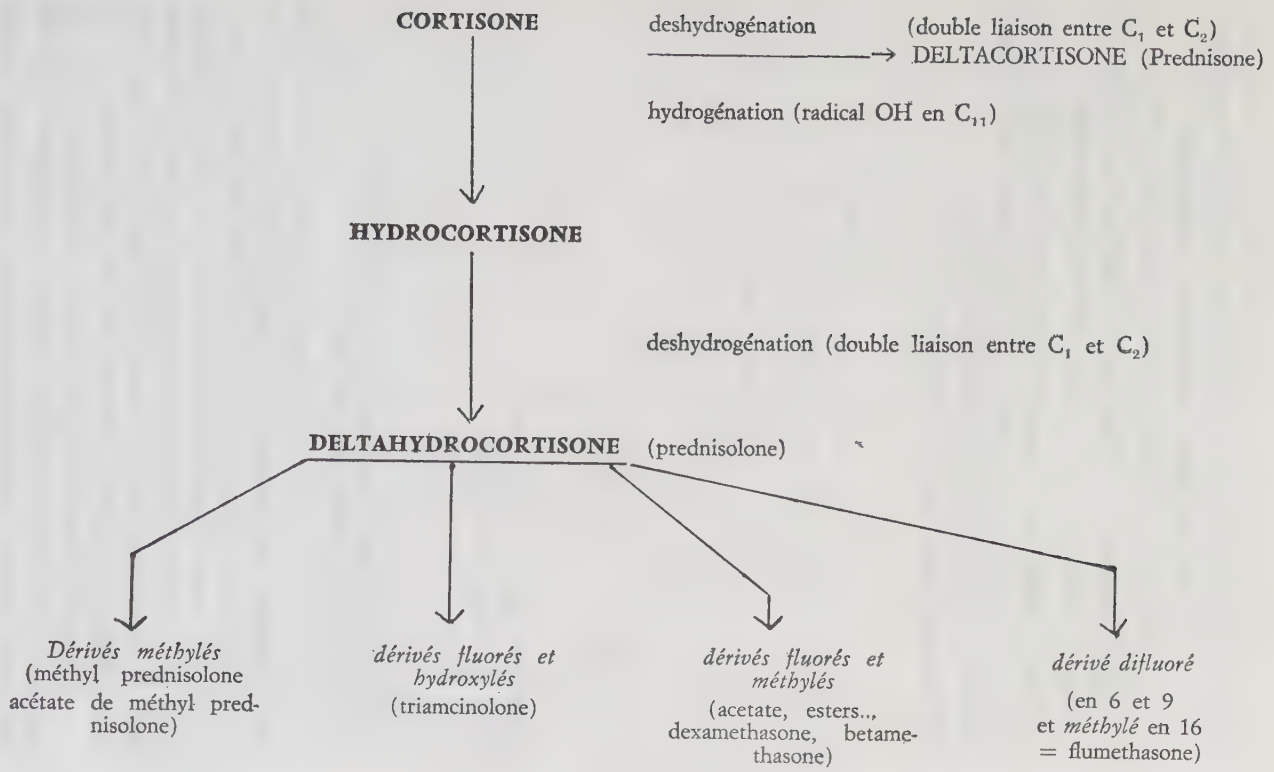
— glucocorticoïdes (du type cortisol) ayant, en particulier, une action sur le métabolisme des glucides et doués de propriétés anti-inflammatoires qui en font des agents thérapeutiques polyvalents de première importance. On les appelle encore, par abréviation, « corticoïdes »; la corticothérapie étant la thérapeutique qui met en œuvre leurs propriétés.

La première substance qui fut isolée, parmi les hormones du cortex surrénalien, est la corticostérone. L'enlèvement d'un atome d'hydrogène et la substitution d'un hydrogène par un hydroxyle a donné la cortisone. Cette dernière hydrogénée en $C_{11}$ donne l'hydrocortisone (cortisol).

Par déshydrogénation, double liaison en $C_1$ et $C_2$, la cortisone donne la deltacortisone (prednisone) et l'hydrocortisone, la deltahydrocortisone (prednisolone).

De nombreux dérivés halogénés ont été obtenus à partir de la deltahydrocortisone, mais relativement rares sont ceux qui présentent à la fois une bonne efficacité et une innocuité rendant possible leur utilisation thérapeutique.

Le tableau suivant place la flumethasone parmi ces dérivés :

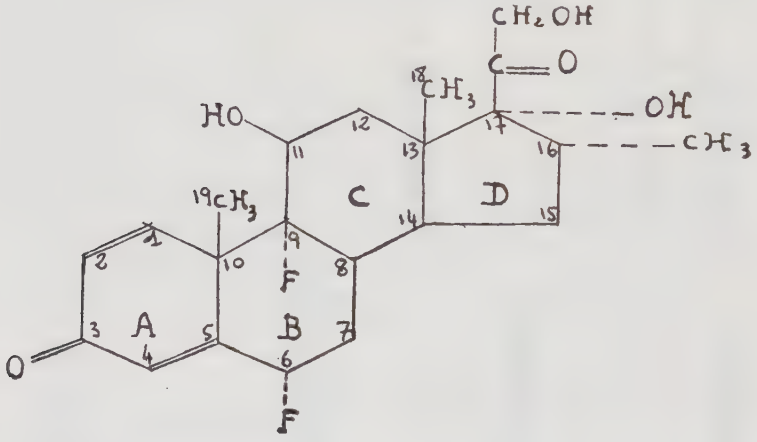

CORTISONE
deshydrogénation
(double liaison entre $C_1$ et $C_2$)
DELTACORTISONE (Prednisone)
hydrogénation (radical OH en $C_{11}$)
HYDROCORTISONE
deshydrogénation (double liaison entre $C_1$ et $C_2$)
DELTAHYDROCORTISONE (prednisolone)
*Dérivés méthylés*
(méthyl prednisolone
acétate de méthyl prednisolone)
*dérivés fluorés et hydroxylés*
(triamcinolone)
*dérivés fluorés et méthylés*
(acetate, esters.., dexamethasone, betamethasone)
*dérivé difluoré*
(en 6 et 9
et *méthylé* en 16
= flumethasone)

## II. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

La flumethasone est dérivée de la prednisolone. C'est une 6 alpha, 9 alpha difluoro, 16 alpha méthyl prednisolone.

Elle se présente sous forme de poudre cristalline, blanc à blanc crémeux, sans odeur, qui bout à 253° C. En solution, la flumethasone est un liquide clair, légèrement jaunâtre.

La formule structurale est la suivante :




Ce corps présente deux atomes de fluor en position 6$\alpha$ et 9$\alpha$ et un groupement méthyl en position 16 $\alpha$.

Voyons qu'elles sont les relations qui existent entre la structure chimique et l'activité biologique de cette substance ? en comparant sa formule à celle de l'hydrocortisone. Nous notons :

— la présence d'un halogène : 2 atomes de fluor en position 6 $\alpha$ et 9 $\alpha$; cette substitution détermine une importante augmentation de l'activité biologique, mais s'accompagne hélàs d'une élévation parallèle du pouvoir de rétention des électrolytes.

— la double liaison éthylénique entre les carbones 1 et 2 du premier noyau benzénique A du squelette stéroïdique de l'hydrocortisone conduit à la deltahydrocortisone deux à trois fois plus

active que la précédente, et, cet accroissement de l'activité s'accompagne alors d'une certaine diminution du pouvoir de rétention vis-à-vis du sodium.

Le groupement méthyle en position 16$\alpha$ sur le noyau D conduit à des corps ne provoquant pas de rétention sodée et augmentant la diurèse.

## III. PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

### 1. LA PHARMACOLOGIE

Elle a été étudiée en mesurant :

— le taux de glucose dans le sang chez les bovins et les chevaux,

— le taux d'éosinophiles chez le chien,

— une étude comparative avec d'autres corticoïdes a également été effectuée.

#### A) *Action sur le métabolique glucidique*

##### a) Etude chez le cheval

Sur 3 chevaux sains, ayant le même mode de vie et une ration alimentaire identique, ont été effectués 6 prélèvements de sang à 12 heures d'intervalle pour contrôler les valeurs de la glycémie. La dernière prise de sang a eu lieu juste avant l'administration, par voie intra-musculaire, de 1,25 mg de flumethasone. Puis, 6, 12, 24, 36 et 48 heures après le traitement, du sang fut prélevé.

Valeurs de la glycémie chez des chevaux sains en mg %

| CHEVAUX | HEURES | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 |
| Patty ..... | 50 | 57 | 70 | 83 | 87 | 73 |
| Jim ..... | 40 | 60 | 50 | 67 | 47 | 53 |
| John ..... | 60 | 67 | 73 | 80 | 83 | 33 |

Valeurs de la glycémie après l'administration de 1,25 mg de flumethasone

| CHEVAUX | HEURES | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 6 | 12 | 24 | 36 | 48 |
| Patty ..... | 66 | 86 | 103 | 93 | 47 | 57 |
| Jim ..... | 46 | 86 | 86 | 73 | 67 | 50 |
| John ..... | 96 | 93 | 100 | 106 | 70 | 60 |

Après un repos de 15 jours, les chevaux reçurent chacun 2,5 mg de flumethasone par la voie intra-musculaire; les prélèvements étant effectués comme précédemment.

Valeurs de la glycémie après l'administration de 2,5 mg de flumethasone

| CHEVAUX | HEURES | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | —1 | 0 | 6 | 12 | 24 | 36 | 48 |
| Patty ..... | 63 | 80 | 86 | 100 | 103 | 90 | 40 |
| Jim ..... | 57 | 50 | 73 | 90 | 83 | 50 | 47 |
| John ..... | 83 | 73 | 100 | 103 | 93 | 100 | 53 |

b) Etude chez la vache laitière (H.J. Heidrich).

Un cathéter, placé dans la veine jugulaire, 12 heures avant et jusqu'à 60 à 78 heures après l'injection de flumethasone, par voie intra-musculaire, a permis l'évaluation cinétique de la glycémie. Après administration des doses suivantes : 1,25 mg, 2,5 mg et 5,0 mg, on observe, pour chaque injection, une élévation triphasique du taux de glucose dans le sang :

— un premier pic rapide 18 à 20 heures après l'injection,

— un deuxième pic 26 à 27 heures après,

— un troisième pic, moins marqué, 60 heures après l'injection.

L'administration, par la voie intra-veineuse, ne hâte pas le début de l'élévation de la glycémie.

Pour la dose de 2,5 mg de flumethasone, l'élévation de la glycémie ne dure pas plus longtemps si on injecte 1,25 mg.

La glycémie est, en moyenne :

— pour 1,25 mg de flumethasone : 80 mg %
— pour 2,50 mg de flumethasone : 95 à 120 mg %
— pour 5 mg de flumethasone : 90 à 100 mg %

B) *Effets hématologiques*

Etude comparative des corticoïdes par la mesure du taux des éosinophiles chez le chien.

On a divisé 54 Beagles en 18 groupes de 3 animaux chacun et on a administré à des doses différentes, 6 corticoïdes seuls ou associés.

Un prélèvement de sang a été effectué avant le traitement et 6, 12, 24, 36, 48, 72 heures après le traitement.

| 3 CHIENS/ GROUPE | a mg | b mg | c mg | d mg | e mg | f mg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Groupe I .. | 0,03125 | 0,125 | 0,125 | 0,125 | 0,0625 + 0,0625 | 1,25 |
| Groupe II . | 0,0625 | 0,25 | 0,25 | 0,25 | 0,125 + 0,125 | 2,5 |
| Groupe III . | 0,125 | 0,5 | 0,5 | 0,5 | 0,25 + 0,25 | 5,0 |

a = flumethasone
b = dexamethasone
c = betamethasone
d = paramethasone
e = dexamethasone + betamethasone
f = prednisone

La flumethasone à la dose de 0,03125 mg n'a pas d'effets sur le taux des éosinophiles. Au-dessus de cette dose, la réponse varie avec la taille des animaux utilisés. La flumethasone, aux doses de 0,0625 mg et 0,125 mg, provoque une diminution des éosinophiles plus nette que celle obtenue avec la betamethasone et la prednisone.

C) *Etude comparative de la dexamethasone et de la flumethasone.*

Elle a été réalisée par la mesure de la glycémie et du taux d'éosinophiles chez la vache.

On observe, dans ces domaines, une activité de la flumethasone 3 à 4 fois supérieure. Par voie orale, la flumethasone a, chez la vache, un effet équivalent à l'administration par voie intra-veineuse.

D) *Etude comparative de la flumethasone et de la dexamethasone chez le Beagle.*

On a pratiqué une seule injection (par voie intra-musculaire) de 0,02 ou 0,04 mg/kg de flumethasone et 0,1 ou 0,2 mg/kg de dexamethasone. On a observé une augmentation de la diurèse, une diminution dans l'urine du Ca, de Na et de la créatinine. Dans le sang, il y a diminution des éosinophiles, des lymphocytes et augmentation des polynucléaires neutrophiles et de la glycémie. Dans l'urine, il y a élévation passagère du taux des 17-hydroxycorticostéroïdes.

E) *Etude comparative de la flumethasone, dexamethasone, betamethasone, triamcinolone et prednisone chez le chien.*

On traite les chiens, pendant 3 jours, avec des doses thérapeutiques de fluméthasone, dexaméthasone, triamcinolone, et prednisone. On fit des dosages des composants chimiques et cellulaires du sang; on mesura le volume de l'urine excrétée et de l'eau absorbée.

La composition du sang n'a pas changé. L'augmentation de la diurèse et la diminution, dans l'urine, du Ca et du Na, étaient du même ordre de grandeur avec toutes les drogues testées.

Après le traitement à la prednisone, il y eut augmentation des 17-hydroxystéroïdes.

2. Etude des résidus

A) *Dans le lait.*

Six vaches ont reçu 2,5 et 7,5 mg de flumethasone par voie intra-musculaire. Leur lait a été analysé avant le traitement, 24, 48, 72 et 96 heures après le traitement, le lait est recueilli, réfri-

géré, pasteurisé et mis en poudre 32 jours après le premier traitement, on injecte une deuxième fois de la flumethasone. On ne note pas, chez les vaches, de malaise ou d'irritation, dus aux injections intramusculaires.

A la dose de 7,5 mg, on observe une diminution un peu plus accentuée de la production de lait. Il n'y a pas de résidus dans le lait 24, 48, 72 et 96 heures après l'injection de 2,5 ou 7,5 mg de flumethasone.

B) *Chez le porc.*

Par voie intra-musculaire, on a injecté à des porcs : 3 mg/100 kg de flumethasone (soit 3 fois la dose thérapeutique). Les porcs ont été sacrifiés 24, 48 ou 72 heures après le traitement.

Immédiatement après l'abattage, on a prélevé : les muscles, la graisse, le foie, les reins et l'intestin nettoyé; ces organes furent donnés à consommer à des poulets; l'expérience étant basée sur le fait que de petites doses de corticoïdes diminuent de façon significative le poids du corps et celui de certains organes, comme la bourse de Fabricius, chez les jeunes poulets.

On ne trouva pas de résidus chez les animaux d'expérience qui avaient ingéré les tissus d'animaux sacrifiés 24, 43 ou 72 heures après l'injection.

## 3. TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

Plusieurs expériences ont été effectuées.

A) *Toxicité aiguë par voie orale.*

a) Chez la souris.

Le but de cette étude est de déterminer la DL 50 et les signes possibles d'intoxication aiguë ou retardée.

On a utilisé des souris albinos de 20 à 25 g. Pour les doses de 1,3 à 1000 mg/kg, aucun signe de toxicité aiguë n'a été obtenu. La DL 50 est donc supérieure à 1 g/kg. Au cours des deux semaines d'observation, le gain de poids des animaux était normal.

b) Chez le rat.

Pour des rats adultes albinos de 150 à 200 g, la DL 50 est de 1 g/kg.

c) Chez le cobaye.

Chez cet animal, par voie orale, la DL 50 est de 415 ± 84 mg/kg.

A doses élevées, on observe une diminution de l'activité motrice pendant 1 ou 2 jours.

Les doses léthales provoquent la mort en 1 à 12 jou.s avec des hémorragies pulmonaires et du sang dans les feces.

B) *Etude de l'irritation musculaire chez le lapin avec la flumethasone en solution ajueuse à 50 % de propylène glycol.*

On injecte dans les muscles sacrospinaux des lapins 0,5 mg de flumethasone par ml de solution. Au bout de trois jours, on autopsie les animaux et on examine le lieu d'injection.

Durant les 3 jours d'observation, on n'a pas noté de signes cliniques de toxicité; l'autopsie révèle des marques de traumatismes peu importantes.

La solution de flumethasone (0,5 mg/ml en solution aqueuse dans le propylène glycol) ne provoque donc pas d'effets cliniques pathologiques et d'irritation en injection intra-musculaire chez le lapin.

On pratique, également, des injections de flumethasone d'une part et d'excipient d'autre part, dans les muscles sacrospinaux des lapins. Les animaux ont été sacrifiés 4 jours après l'injection et l'examen histologique des points d'injection a montré que l'irritation musculaire était la même avec la flumethasone et l'excipient.

C) *Toxicité subaiguë*

a) Chez les rats (3 mois)

Pendant 90 jours on a donné, par voie orale, à chaque groupe de rats respectivement : 0, 0,01, 0,025, 0,05, 0,1 et 0,5 mg/kg par jour de flumethasone.

Il n'y a pas eu de morts dans les groupes qui ont absorbé les doses les plus faibles.

— à 0,05 mg = 20 % de morts,

— à 0,1 et 0,5 mg = tous les rats sont morts.

On a observé une perte de poids, d'appétit et une augmentation des polynucléaires neutrophiles dans le sang. Chez les rats morts, on notait de l'inflammation, des foyers de nécrose dans les poumons, les reins et le foie.

b) Chez les chiens (3 mois)

Pendant 90 jours, on donna à des groupes de 6 chiens respectivement : 0, 0.01, 0.05, et 0.10 mg/kg/jour de flumethasone par voie orale.

Un chien est mort.

Chez les animaux ayant reçu des doses moyennes et élevées, on trouva une surcharge graisseuse du foie, avec une élévation correspondante des phosphatases alcalines. Dans le groupe recevant la dose la plus forte, on a observé une granulocytose.

Aux doses de 0.05 et 0.10 mg/kg/jour les lésions des poumons et des reins sont probablement dues au traitement. Les chiens toléraient très bien la flumethasone à 0,01 mg/kg/jour.

D) *Toxicité de la flumethasone injectée par voie intra-musculaire au niveau de la cuisse, chez des génisses hollandaises.*

Seize génisses de 375 à 450 kg ont été réparties en 4 groupes dans lesquels on injecta respectivement : 2.5 mg, 10 mg, 20 mg par animal et on garda un groupe témoin.

On fit des injections pendant quatre jours.

Aucune irritation ne fut observée au lieu d'inoculation. Par rapport au groupe témoin, le comportement des animaux était le même au point de vue de l'activité et de l'appétit.

Il n'y eut pas de modification dans la couleur, l'odeur de l'urine et la consistance des matières fécales.

E) *Toxicité chez le chat.*

On répartit 16 chats en 4 groupes dans lesquels on donna respectivement par voie intra-musculaire : 0,25 mg et 0,5 mg par animal, et les mêmes doses par voie orale.

On nota des modifications seulement chez deux chats : une légère dépression suivie d'une brève anorexie.

DEUXIÈME PARTIE

# UTILISATION PERSONNELLE DE LA FLUMETHASONE

## I. LE MÉDICAMENT

### A) Présentation

Commercialement, le produit se présente sous deux formes :
— en solution,
— en comprimés.

La solution injectable, prête à l'emploi, dosée à 0,5 mg de flumethasone par ml, est conditionnée en flacon de 20 ml.

La composition exacte de la solution est la suivante pour 1 ml :
flumethasone : 0,5 mg
polyéthylène glycol : 400,0 mg
alcool benzylique : 9,0 mg
chlorure de sodium : 8.0 mg
acide citrique : 0.1 mg
eau p. injection Q.S. : 1 ml

Cette solution est injectable par toutes les voies parentérales Les comprimés sont dosés à 0.0625 mg de flumethasone pour 0.15 g. Il y a 20 comprimés par boîte.

B) Posologie

— *Chez le chien :* solution : 1/10 à 1 ml, soit 0.05 à 0.5 mg de flumethasone par voie intra-musculaire, suivant le poids du chien, par jour.

Par voie intra-articulaire 1/20 à 2 ml de la solution soit 0.1 à 1 mg de flumethasone.

— comprimés : 1 à 4 comprimés par jour soit 0.0625 à 0.25 mg de flumethasone.

- *Chez le chat :* solution : 1/10 à 1/4 ml par voie sous-cutanée ou intra-musculaire par jour.

— comprimés : 1/2 à 2 comprimés par jour.

## II. RÉSULTATS OBTENUS

Nous avons traité 18 chiens et 7 chats atteints d'affections de l'appareil respiratoire, d'anémies hémolytiques (piroplasmose), de purpuras allergiques, d'arthroses (au cours de poussées douloureuses), d'affections de l'appareil locomoteur et du système nerveux, de maladies virales.

Les traitements institués ont été de courte ou de moyenne durée. Nous avons également administré le médicament à dose thérapeutique pendant 41 jours, à 3 chiens sains, qui ont été surveillés sur le plan clinique (poids corporel, soif, appétit troubles digestifs éventuels...) et sur le plan hématologique et biochimique (numération des globules rouges et blancs, formule leucocytaire, kaliémie, glycémie, éventuelle glycosurie, test de Thorn en fin de traitement).

### 1. CAS CLINIQUES

A) Affections de l'appareil respiratoire

— *Observation n°* 1.

Le 15 février 1971, nous examinons un chat mâle âgé de 1 an qui nous est présenté par M. M...

L'animal tousse depuis quelques jours, son état général est bon malgré une légère diminution de l'appétit. La température rectale est de 39° C.

Nous diagnostiquons une laryngo-trachéite subaiguë.

Trois jours de suite, nous injectons par voie intra-musculaire : 2/10 ml de flumethasone. Une amélioration est observée dès le 2e jour du traitement.

Le 18 février : l'animal ne tousse plus et ne présente plus aucun symptôme respiratoire.

— *Observation n°* 2.

Le 1er mars 1971, M. C... nous présente son chien braque, âgé de 2 ans et demi qui tousse depuis plusieurs jours. Il présente les symptômes d'une trachéo-bronchite subaiguë. Il existe un très léger jetage séreux, la toux est sèche, forte, quinteuse. La percussion de la cage thoracique est normale. L'auscultation nous fait entendre une respiration rude et quelques râles ronflants.

L'état général de l'animal est assez bon, sa température rectale est de 38° C.

Nous préconisons le traitement suivant :

— par voie buccale, 3 comprimés d'auréomycine par jour pendant 4 jours.

— par voie intra-musculaire : 1 ml de flumethasone le premier jour, puis, 3 comprimés par jour, de flumethasone pendant 2 jours et 2 comprimés par jour pendant 2 jours.

A la fin du traitement, la toux a complètement disparu. L'animal présente un bon état général. Le propriétaire a noté une légère augmentation de la soif.

Le 10 mars, nous revoyons l'animal et nous prescrivons du sirop à base de butyl naphtalène sulfonate de sodium, car la toux a tendance à reprendre légèrement.

— *Observation n°* 3.

Le 10 mars, nous examinons une chatte siamoise de 16 mois qui nous est présentée par M. T... La température rectale est de 38° C. Nous observons une dypsnée importante qui est apparue assez brutalement. La respiration est discordante. Il n'y a pas de jetage.

En percuttant le thorax, nous notons une sub matité et déclenchons la toux qui est sèche, quinteuse et douloureuse.

L'auscultation montre une respiration ronflante et l'existence de quelques râles secs.

La radiographie de la cage thoracique nous permet de voir essentiellement une opacité en pinceau; nous notons également quelques foyers d'hépatisation de très petite taille. Nous éliminons l'hypothèse d'une strongylose, car l'examen coprologique est négatif et nous pensons à une affection respiratoire de type allergique. Pendant 3 jours, nous administrons quotidiennement :

0,25 g de streptomycine
250 000 UI de pénicilline
0,2 ml de flumethasone

et l'animal est soumis à des fumigations d'eucalyptol.

Le 12 mars, la guérison est complète.

— *Observation n°* 4.

Le 10 mars, nous traitons à la flumethasone, un chien mâle âgé de 3 ans appartenant à M. R...

L'animal présente des symptômes de laryngo trachéite subaiguë.

La toux est sèche, quinteuse.

La percussion est normale, mais l'auscultation nous fait entendre une respiration rude.

L'état général est bon.

Le premier jour, nous injectons 0.5 ml de flumethasone. A partir du deuxième jour, nous donnons deux comprimés de flumethasone par jour, pendant 4 jours.

A la fin du traitement, la toux a disparu, l'animal est guéri.

— *Observation n°* 5.

Le 12 mars, nous examinons un chien mâle braque bleu d'Auvergne, âgé de 10 ans, appartenant à M. C...; l'animal tousse depuis 3 jours. La température rectale est de 38° C. Au cours de l'examen, de l'appareil respiratoire, nous observons une accélération de la respiration et entendons une toux sonore, quinteuse, sans rappel. La percussion de la cage thoracique donne un son submat et à l'auscultation nous percevons des râles secs.

Les muqueuses buccale et oculaire sont congestionnées. Le choc apexien est bien perçu ainsi qu'un frémissement cataire. Nous constatons qu'il y a une tachycardie et un souffle en jet de vapeur, bien perçu à gauche, en partie postérieure de l'aire de projection du cœur.

Nous effectuons des examens complémentaires :

— un électrocardiogramme qui nous montre l'existence d'une tachycardie sinusale (180 battements par minute),

— une radiographie des poumons qui permet de voir une opacité des bronches et des ramifications de l'artère pulmonaire. L'examen coprologique ne révèle pas la présence d'embryons d'angiostrongylus vasorum. Nous diagnostiquons une bronchite chronique associée à une insuffisance mitrale. (Endocardite chronique).

Le traitement débute le 12 mars.

fluméthasone 1 ml (IM)

théophylline éthylène diamine.

Le lendemain, nous faisons le même traitement.

Le 14 mars, la flumethasone est donnée par voie buccale : 3 comprimés par jour en 2 prises.

Du 15 au 23 mars, le traitement journalier a consisté en :

pénicilline : 1 million U.I.

streptomycine : 1 g

flumethasone : 3 comprimés.

extrait de digitale pourpre.

Le 17 mars, la fréquence des battements cardiaques est de 120 par minute.

Le 24 mars, l'état général de l'animal est satisfaisant, la fréquence cardiaque est ralentie, le chien n'est plus essoufflé et la toux a complètement disparu.

Nous préconisons un traitement d'entretien avec l'administration d'un sirop contre la toux et d'extrait de digitalis lanata.

— *Observation n°* 6.

Le 26 mars M. L... nous présente un chat mâle siamois qui est atteint de rhinolaryngite. L'animal éternue et tousse, sa respiration est difficile et nous observons du jetage. La température rectale est normale. Nous le traitons avec 10 ml de serum homologue, 0,25 g de streptomycine et 0,2 ml de flumethasone.

Pendant 5 jours, nous préconisons 1 comprimé par jour de flumethasone et 1 comprimé par jour d'auréomycine. Nous revoyons l'animal à la fin du traitement, la guérison est complète et l'état général satisfaisant.

B) Anémies hémolytiques

— *Observation n°* 1.

Le 24 février 1971, nous examinons un chien courant âgé de 3 ans et demi appartenant à M. A...

Deux jours avant, l'animal a été traité contre la piroplasmose avec de la phénamidine, sans résultat. Nous observons une anémie très importante, des urines jaune foncé La température rectale est de 36° C; l'animal titube et marche avec peine.

L'analyse sanguine indique :

bilirubine totale : 6,2 mg/l
bilirubine conjuguée : 0
bilirubine libre : 6,2 mg/l

Le traitement comprend :

— une transfusion de globules rouges.
1,5 ml de pentamidine
5 ml d'acétyl méthionine dilués dans 20 ml de soluté isotonique de glucose.
0,5 ml de flumethasone.

Le 25 février l'animal est toujours très prostré.

L'anémie persiste ainsi que l'hypothermie.

Le choc apexien est très violent, perçu sur une large surface : le pouls est bien frappé. Nous notons une légère tachycardie et un souffle systolique.

Nous faisons le même traitement de base que la veille et nous injectons 1 000 µg de vitamines $B_{12}$. Pendant 3 jours, nous faisons le même traitement de base en ajoutant des cholérétiques.

Le 1$^{er}$ mars, nous notons une amélioration de l'état de l'animal : les muqueuses se colorent légèrement; la température rectale augmente progressivement. Le chien commence à manger sa viande avec appétit.

Nous faisons une prise de sang :
— hématies : 1 500 000 /mm$^3$
— leucocytes : 26 800 /mm$^3$

Formule leucocytaire : monocytes : 5 % — lymphocytes : 17 %.

Polynucléaires neutrophiles : 77 % — éosinophiles : 1 %.

Nous observons de nombreux érythroblastes acidophiles; nous notons aussi de l'anisocytose et de la polychromatophilie.

Il y a une anémie importante mais elle est régénérative par ailleurs, la formule est normale, les proportions sont respectées, malgré la hausse du nombre de globules blancs.

Etant donné le rétablissement progressif de l'animal, nous arrêtons le traitement à la flumethasone, qui a donc été administré pendant 4 jours.

Nous administrons : 250 mg d'extraits de foie — 5 ml d'acétyl méthionine dilués dans 20 ml de soluté isotonique de glucose — 1000 $\mu$g de vitamine $B_{12}$ et nous rédigeons une ordonnance qui prescrit un cholérétique et des facteurs lipotropes.

— *Observation n°* 2.

Un chien mâle courant de 20 mois, appartenant à M. B... a été soigné en décembre 1970 pour piroplasmose avec de la phénamidine qui entraîne la guérison.

Le 9 mars 1971, le chien est couché, refuse toute nourriture et vomit.

Le 12 mars le diagnostic de piroplasmose est fait à l'Ecole Nationale Vétérinaire et l'animal reçoit de la pentamidine et de l'acétate de méthyl prednisolone; il y a une légère amélioration, mais le chien reste abattu et en légère hypothermie.

Le 19 mars nous faisons une prise de sang qui montre une diminution du nombre des hématies (4 930 000/mm$^3$) et un léger allongement du temps de Quick (8" 9, témoin : 8").

On note la présence de pigments biliaires dans les urines.

Nous préconisons pendant 4 jours :
flumethasone : 1 ml.
extrait de foie : 250 mg
chophytol (N.D.) : 5 ml.

Le 24 mars l'animal mange normalement, sa température rectale est de 38° 6 C.

— *Observation n° 3.*

Le 23 mars, nous nous trouvons en présence d'une chienne cocker âgée de 2 ans qui présente de l'hyperthermie (40° C) de l'anorexie. Les muqueuses de l'animal sont pâles, il y a un léger jetage et de la chassie au niveau de l'œil droit due à une inflammation locale.

Dans les urines, nous trouvons des protéines et des pigments biliaires. Une prise de sang nous permet d'établir :

— numérations globulaires,
hématies : 4 660 000 $mm^3$
leucocytes : 39 400 $mm^3$

— formule leucocytaire,
monocytes : 8 %
lymphocytes : 6 %
polynucléaires neutrophiles : 86 %.

Nous n'avons pas observé de piroplasme sur le frottis. Devant ces symptômes, nous pensons à un début de maladie de Carré associée à une piroplasmose atypique.

Nous traitons avec :
bipénicilline : 1 million U.I.
streptomycine : 0,5 g
extrait de foie : 250 mg (I.M.)
lespedeza capitata : 20 ml (I.M.)
serum homologue anti Carré : 20 ml
pentamidine : 32 mg

Le lendemain, nous faisons le même traitement sauf l'injection de pentamidine.

Le 25 mars, l'animal est très abattu, tient à peine debout, l'anémie est intense. La température rectale est de 38° 8.

Nous sentons une masse volumineuse à la palpation de l'abdomen du côté gauche et en avant du cercle de l'hypochondre. Nous pensons qu'il s'agit d'une splénomégalie. Un examen complémentaire du sang nous donne les taux de bilirubine sérique.

bilirubine totale : 3,8 mg/l
bilirubine conjuguée : 3 mg/l
bilirubine libre : 0,8 mg/l

Il y a donc apparition de bilirubine conjuguée en petite quantité dans le serum.

Nous injectons 20 ml de soluté isotonique de glucose, 20 ml de lespedeza capitata — 250 mg d'extrait de foie — 1 million U.I. de bipénicilline — 0,5 g de streptomycine.

Les deux jours suivants, nous continuons le même traitement mais l'état général de l'animal s'aggrave et nous observons une parésie du train postérieur.

Le 28 mars, la température rectale est de 37° 5 C., nous faisons toujours le même traitement et, en plus, nous injectons 0,5 ml de fluméthasone. Nous continuons cette thérapeutique pendant 3 jours.

Le 1er avril, l'animal présente un bon état général, sa température est normale, nous lui donnons 2 comprimés de flumethasone. Il s'agissait, sans doute, d'une forme atypique de piroplasmose avec hémolyse peu intense mais auto-entretenue.

— *Observation n°* 4.

Le 26 mars, M. C... nous présente un chien épagneul breton, âgé d'un an et demi. L'animal présente tous les symptômes de la piroplasmose; la température rectale est de 40° 2 C.

Le nombre des hématies est de 4 200 000/mm$^3$. Nous recherchons également le taux de bilirubine.

Bilirubine totale : 8 mg — libre : 5 mg — conjugée : 3 mg.

Nous soignons l'animal avec de la phénamidine et 1 ml de flumethasone. Puis 2 comprimés par jour de flumethasone pendant 5 jours.

Nous revoyons l'animal à la fin du traitement; il est gai, son état général est bon.

Il y a une régénération des hématies dont le nombre est de 5 600 000 mm$^3$.

— *Observation n°* 5.

Le 26 mars, nous examinons un boxer mâle de 8 ans, appartenant à M.B...

Nous observons des pétéchies et un œdème des conjonctives, les urines sont foncées. Nous pensons à une piroplasmose et nous traitons l'animal avec de la phénamidine et 1 ml de flumethasone

(I.M.). Puis 2 comprimés par jour de flumethasone pendant 4 jours.

A la fin du traitement, nous revoyons l'animal qui a retrouvé un appétit normal; l'œdème des conjonctives et les pétéchies ont disparu.

Nous lui donnons des facteurs lipotropes.

— *Observation n°* 6.

Le 26 mars, nous soignons pour piroplasmose un cocker mâle de 2 ans appartenant à M. C...

L'animal présente une anémie assez importante (le taux des hématies est de 4 500 000/mm$^3$) et des pétéchies sur la muqueuse buccale. Nous traitons avec de la phénamidine et 1 ml de flumethasone.

Puis 2 comprimés/jour de flumethasone pendant 4 jours.

Le 31 mars, nous revoyons l'animal dont l'état général est satisfaisant. Les pétéchies ont disparu; le nombre d'hématies est de 5 900 000/mm$^3$.

C) Purpuras allergiques

— *Observation n°* 1.

Le 2 mars 1971, M. G... nous présente sa chienne épagneul breton, âgée de 5 ans. L'animal a été atteint d'un œdème des membres pelviens qui s'est généralisé en 24 heures. On note, également, la présence de nombreuses ecchymoses et pétéchies sur la face ventrale et sur la vulve.

Nous établissons une numération globulaire et une formule sanguine.

— hématies : 5 900 000/mm$^3$
— leucocytes : 9 000/mm$^3$
Polynucléaires :
neutrophiles : 59 %
éosinophiles : 11 % (990/mm$^3$)
basophiles : 1 %
Mononucléaires :
lymphocytes : 22 %
monocytes : 7 %

Quelques lymphocytes ont un cytoplasme hyperbasophile. Les plaquettes sont assez volumineuses.

Nous étudions la coagulation sanguine :
— temps de Howel : 1' 30" (témoin 1' 15")
— temps de Quick : 9" (témoin 8")

Nous constatons un léger allongement de ces tests. Nous administrons à l'animal 1 ml de flumethasone par voie intra-musculaire; 1 g de vitamine C et des vitamines A et PP.

Le 3 mars, l'œdème a nettement diminué; le purpura persiste sur le ventre, autour de la vulve et sous les anconés.

Nous remarquons que la chienne présente une lactation nerveuse.

Il pourrait s'agir d'une anaphylaxie provoquée par la réabsorption des protéines du lait non évacuées.

Nous faisons le même traitement que la veille, ainsi que les deux jours suivants.

Le 6 mars, les œdèmes ont complètement disparu. Nous administrons des vitamines A et PP et l'animal repart chez lui, en bonne forme.

— *Observation n°* 2.

Le 11 mars, nous nous trouvons en présence d'une chienne Loulou, noir et feu, âgée de 18 mois, appartenant à M. D...

A l'examen clinique, nous observons un œdème de la face, de la vulve; des pétéchies sur les gencives et des ecchymoses sur l'abdomen et la face médiale des cuisses. La température rectale est de 40° 4 C.

Ces symptômes peuvent nous faire penser à une crise d'allergie ou à une forme atypique de piroplasmose.

Nous faisons une numération globulaire.

Hématies : 4 340 000/mm$^3$
Leucocytes : 10 700/mm$^3$
Lymphocytes : 50 %
Monocytes : 7 %
Polynucléaires
neutrophiles : 39 %
éosinophiles : 4 %
basophiles : 0 %

Les hématies présentent de l'anisocytose et de la polychromatophilie.

Nous constatons qu'il y une légère anémie, une légère augmentation des leucocytes; les lymphocytes présentent des formes jeunes. Il y a beaucoup d'éosinophiles ce qui est fréquent dans les cas d'allergie. Nous ne trouvons pas de piroplasme sur le frottis

Pendant 5 jours, nous administrons 500000 U.I. de pénicilline et 0.5 g de streptomycine. Les 3 premiers jours nous injectons également 0.5 ml de fluméthasone par jour et les deux derniers, 2 comprimés par jour.

Le 15 mars, l'œdème a complètement disparu. L'animal s'alimente et son état général est très satisfaisant.

D) Affections de l'appareil locomoteur et du système nerveux.

— *Observation n°* 1.

Le 19 février, nous examinons une chienne de race commune âgée de 9 ans appartenant à M.C...

La chienne présente une parésie du train postérieur qui est apparue depuis quelques jours. La température rectale est de 38° C; l'appétit est diminué. L'animal se retourne vivement en hurlant lorsque nous palpons la région des hypochondres (depuis la colonne vertébrale jusqu'à la ligne blanche). Cette douleur correspond certainement à la compression de racines nerveuses. Au point de vue circulatoire, on entend un souffle stystolique dû à une insuffisance mitrale.

La radiographie permet de voir des becs de perroquets entre $Th_3$ et $L_1$.

La chienne pèse 8 kg. Nous la traitons uniquement à la flumethasone.

Le 20 et 21 février : 0.5 ml.

Le 22 février : 2 comprimés.

Du 23 au 25 février : 1 comprimé par jour.

La douleur diminue, le deuxième jour du traitement, et disparaît le 3e jour. L'animal retrouve rapidement de l'appétit et boit normalement. Il n'a pas présenté de troubles digestifs.

Le 25 février, l'analyse de sang indique :

glycémie 0,9 g/l

kaliémie 3,4 mEq/l ce qui est légèrement bas mais aucun signe d'hypokaliémie n'est noté à l'examen clinique.

— *Observation n°* 2.

Le 10 mars, M. S... nous présente un chien mâle teckel âgé de 10 ans.

L'animal ressent une vive douleur lorsqu'on le déplace; il y a une parésie du train postérieur.

La radiographie nous montre une calcification des disques intervertébraux allant de $Th_{11}$ à $L_3$. Le premier jour, nous injectons 1 ml de flumethasone par voie intra musculaire; puis nous donnons 2 comprimés par jour pendant 2 jours et 1 comprimé par jour pendant 2 jours.

Lorsque nous revoyons l'animal, la douleur a disparu; il marche normalement.

— *Observation n°* 3.

Le 1$^{er}$ mars, nous examinons un chien mâle braque, âgé de 2 ans, appartenant à M. T... Au mois d'octobre 1970, il a fait une chute de 20 m environ, en montagne. Deux mois après la chute, l'animal a présenté une ataxie, une mauvaise audition et la perte de la vision.

L'examen du comportement de l'animal montre une démarche ataxique avec léger harper du postérieur gauche; au contraire les membres thoraciques rasent le sol. l'animal ne semble s'orienter que par son odorat, il ne réagit plus aux appels et paraît anxieux. L'état général est bon, la température rectale est de 38° C. A l'examen des yeux, on constate la disparition des réflexes de clignement à la menace.

Les deux yeux sont en légère mydriase malgré l'exposition au soleil mais les réflexes pupillaires photomoteurs sont conservés. Il n'y a aucune déviation de l'axe visuel. Le fond de l'œil est normal.

Devant ce type d'amaurose et cette ataxie, nous pensons à une compression du cortex (en particulier, du cortex occipital) provoquée peut être par l'organisation d'un hématome. Nous administrons 1 ml de flumethasone.

Le 2 et 3 mars : 1 ml de flumethasone et une association de vitamines $B_1$, $B_6$, $B_{12}$.

Le 4, 5, 6 et 7 mars : 1 ml de flumethasone et de l'UTP.

Le 8 mars, l'électroencéphalogramme du chien, enregistré sous anesthésie, montre sur toutes les dérivations des ondes de faible amplitude et de fréquence rapide.

Nous continuons le même traitement jusju'au 31 mars.

La vision s'est améliorée et l'ataxie a légèrement régressé, mais l'état d'excitation de l'animal étant toujours assez marqué, le propriétaire préfère autoriser l'euthanasie.

E) Maladies virales

— *Observation n°* 1.

Le 12 février 1971, nous examinons un chat mâle de 8 mois appartenant à M. V... L'animal ne mange pas depuis une dizaine de jours et présente de la diarrhée depuis 2 jours.

L'analyse d'urine révèle la présence de protéines.

L'animal reçoit des extraits de Lespedeza capitata dilués dans du soluté isotonique de glucose.

Le 13 février : l'animal est prostré. Le poil est terne, le pli cutané persiste et la diarrhée est sanguinolente.

Nous observons également un jetage séreux, des yeux larmoyants. L'animal éternue fréquemment et présente une respiration dypsnéique. La température rectale est de 39° 5. Nous diagnostiquons une gastro-entérite infectieuse, associée à un coryza.

Traitement : streptomycine : 0,25 g

serum homologue antiviral; iodochloroxyquinoléine : 2 comprimés par jour.

aérosols à base de soufre d'éphédrine et de pénicilline : 500 000 U.I.

30 ml de soluté isotonique de glucose

30 ml de soluté isotonique de chlorure de Na 2/10 ml de flumethasone.

Nous continuons ce traitement pendant 3 jours, en donnant en plus du salicylate basique d'aluminium.

Le 17 février : l'état général s'améliore, la diarrhée a disparu. L'animal mange à peu près normalement; il boit beaucoup. Nous n'observons aucun symptôme respiratoire. Nous traitons avec 2/10 ml de flumethasone et nous rehydratons l'animal.

Le lendemain, nous constatons une rechute de l'animal et nous ordonnons des antibiotiques :

streptomycine : 0.25 g
bipénicilline : 500 000 U.I.
sulfaguanidine : 3 comprimés par jour
flumethasone : 2/10 ml.
réhydratation

Nous faisons ce traitement encore pendant 3 jours.

L'état général de l'animal s'améliore de nouveau, cette fois, définitivement.

— *Observation n°* 2.

Chez une chatte atteinte d'un coryza typique, nous avons également associé au traitement classique, l'administration de flumethasone. La maladie a évolué vers la mort.

— *Observation n°* 3.

Chez une chatte, âgée de 1 an, présentant une leucopénie infectieuse, caractérisée par une anorexie, une hyperthermie la pâleur des muqueuses et une leucopénie, nous avons administré de la flumethasone (0.2 ml I.M. pendant 4 jours) en association avec le traitement classique.

La mort est survenue une dizaine de jours après le début du traitement.

— *Observation n°* 4.

Le 10 mars 1971, M. P... nous présente sa chienne épagneul breton, âgée de 3 ans. Depuis trois semaines, l'animal présente des troubles locomoteurs, de l'anorexie, une muqueuse oculaire congestionnée, une légère hyperthermie : 39° C.

Nous observons des tremblements des membres antérieurs et postérieurs, des myoclonies au niveau des crotaphytes.

L'animal éprouve de la difficulté à se tenir debout; au cours de la marche les mouvements sont accélérés et saccadés. Il y a astasie et abasie. Le signe de Romberg est négatif.

Nous pensons à une atasie cérébelleuse, séquelle d'une maladie de Carré. L'animal reçoit 20 mg d'ATP et de l'UTP.

Le lendemain, il n'y a pas d'amélioration. La température est normale. Nous donnons de l'ATP, UTP, de la vitamine $B_1$ et 2 gouttes de néosynéphrine sur chaque œil.

Le 12 mars, il n'y a pas d'amélioration, nous faisons le même traitement et nous injectons, en plus, 0,5 ml de flumethasone. Pendant 7 jours, nous traitons avec de la vitamine $B_1$ (200 mg) de l'UTP (4 mg) et de l'ATP.

Les deux premiers jours, nous donnons 0.5 ml de flumethasone par jour, puis 2 comprimés par jour.

A la fin du traitement, l'animal mange normalement, la température rectale est normale. L'abasie et l'astasie ont légèrement diminué, des myoclonies persistent au niveau des crotaphytes.

— *Observation n° 5.*

Chez un chien épagneul breton, âgé de 2 ans, présentant une myélite, vraisemblablement due à une maladie de Carré, nous avons associé au traitement classique, l'administration de flumethasone. La maladie a rapidement évolué vers l'encéphalite entraînant la mort.

F) Affections diverses.

— *Observation n° 1.*

Cystite hémorragique.

Le 16 février 1971 une chienne pinsher âgée de 10 ans et demi nous est présentée par M. A...

Le 11 février, l'animal a déjà été traité avec des sulfamides pour pollakyurie, dysurie, mais il n'y eut aucune amélioration; l'analyse d'urine indiquait la présence de sang.

L'animal mange peu, les muqueuses buccale et oculaire sont congestionnées. La température rectale est de 38° C.

Le culot de centrifugation de l'urine révèle l'existence de quelques cellules rénales, de très nombreuses cellules vésicales en placard et de quelques polynucléaires; tout ceci indique une érosion et une inflammation de la vessie. Ce diagnostic est confirmé par une pneumocystographie qui nous montre les contours épaissis de l'organe.

Le traitement consiste en lavage de la vessie avec la solution suivante :

pénicilline 500 000 U.I.
vitamine A, 30 gouttes

Lignocaïne, 1 ml.
soluté isotonique de chlorure de sodium, 3 ml
flumethasone, 1 ml.

Le lendemain, nous faisons le même traitement. Nous assistons à la guérison de l'animal qui ne présente plus aucun symptôme de cystite hémorragique.

— *Observation n°* 2.

Myosite atrophique des masseters.

Le 18 février, nous examinons un chien mâle ratier blanc et noir âgé de 5 ans, pesant 4 kg, appartenant à M. T...

L'animal présente une dysphagie depuis 3 ou 4 jours, ses dents sont couvertes de tartre et son haleine est fétide.

Nous observons une inflammation du pharynx et une atrophie des masseters. Nous faison une prise de sang et nous recherchons la formule leucocytaire.

monocytes : 15 % — lymphocytes : 13 % — Neutrophiles : 66 % — éosinophiles : 6 %

Nombre de leucocytes : 11 000/mm$^3$.

Nous remarquons le nombre élevé des éosinophiles (660/mm$^3$) c'est pourquoi, nous effectuons un examen coprologique qui se révèle négatif. Ce taux élevé d'éosinophiles correspond donc, sans doute, à la myosite atrophique.

Nous administrons, par voie générale, un anabolisant (10 mg) et nous désinfectons la cavité buccale avec un antiseptique sous forme de pulvérisations.

Le 19 février, nous injectons 1 ml de flumethasone, du serum homologue anti Carré à titre prophylactique, l'animal étant hospitalisé, et nous désinfectons la cavité buccale.

Le 20 et 21 février, nous administrons 1 ml de flumethasone par jour. Puis, nous donnons 2 comprimés par jour de flumethasone pendant 3 jours. Puis un comprimé par jour pendant 2 jours. Nous faisons une nouvelle prise de sang :

globules rouges : 7 520 000/mm$^3$
leucocytes : 10 600 mm$^3$.
Formule leucocytaire
Mononucléaires :
lymphocytes : 10 %
monocytes : 36 %

Polynucléaires :
neutrophiles : 50 %
éosinophiles : 4 % (424/mm$^3$)

Nous continuons le même traitement à la dose de 1 comprimé de fluméthasone par jour, pendant 8 jours.

Nous injectons des anabolisants (10 mg) et de l'acide adénosine triphosphorique.

Le 6 mars, nous renouvelons la prise de sang; nous constatons qu'il y a une diminution des globules rouges : 6 140 000 et des leucocytes : 7 600. Le pourcentage des eosinophiles est resté de 4 % soit 304/mm$^3$.

Formule leucocytaire :
monocytes : 8 %
lymphocytes : 16 %
Polynucléaires neutrophiles : 72 %
Polynucléaires éosinophiles : 4 %

L'animal mange mieux, son état s'est amélioré nettement; les muscles n'ont toutefois pas repris leur volume normal.

Nous arrêtons ce traitement à base de flumethasone et l'animal repart chez lui, où il reçoit un anabolisant et de l'acide adéosine triphosphorique.

— *Observation n°* 3.

Le 26 mars, nous examinons un chat mâle dont la température rectale est de 38° C. L'animal présente un abattement important, de l'anorexie, une augmentation de la soif. Les muqueuses sont ictériques. A la palpation, le foie apparaît très volumineux, dépassant le cercle de l'hypochondre à droite et à gauche; nous ne sentons pas de nodules.

Tout d'abord, nous avons tuberculiné l'animal et le résultat est négatif.

Nous le traitons pendant 4 jours avec 0.5 ml de flumethasone par jour et 2 ml d'acétyl méthionine dilué dans 30 ml de soluté isotonique de glucose par jour.

L'appétit de l'animal est revenu en 2 jours, sont état est devenu plus satisfaisant. Le foie étant encore volumineux nous donnons des facteurs lipotropes.

## 2. ESSAIS SUR DES ANIMAUX SAINS

Nous avons administré à trois chiens d'expérience de la flumethasone pendant 41 jours.

Chaque chien a reçu 1,5 ml (0.75 mg) de flumethasone par jour soit 0,5 mg/kg, pendant 3 jours; puis, le 4e jour, 4 comprimés (0.25 mg) soit 0,017 mg/kg; du 5e au 7e jour : 3 comprimés (0.1875 mg) soit 0,0125 mg/kg; du 8e au 41e jour, 2 comprimés par jour (0.125 mg), soit 0,008 mg/kg.

Pendant toute la durée du traitement, les chiens ont été soumis à une surveillance clinique étroite. Une prise de sang a été faite sur chaque animal juste avant le traitement et toutes les semaines.

Nous faisions, chaque fois, deux prélèvements :

— un pour l'examen cytologique.
  - numération des hématies
  - numération des leucocytes
  - formule leucocytaire.

— un pour déterminer la kaliémie et la glycémie.

La kaliémie est recherchée par photométrie de flamme.

La glycémie a été mesurée par l'autoanalyser Technicon.

Dans cette technique, on dilue les échantillons avec une solution saline et on les fait dialyser dans un courant de contre dialyse de ferricyanure de potassium alcalin segmenté par de l'air.

On dose le glucose en faisant passer le courant de contre dialyse dans un bain marie, puis en mesurant la diminution de l'intensité de la coloration de ferricyanure jaune réduit en ferrocyanure incolore par le glucose.

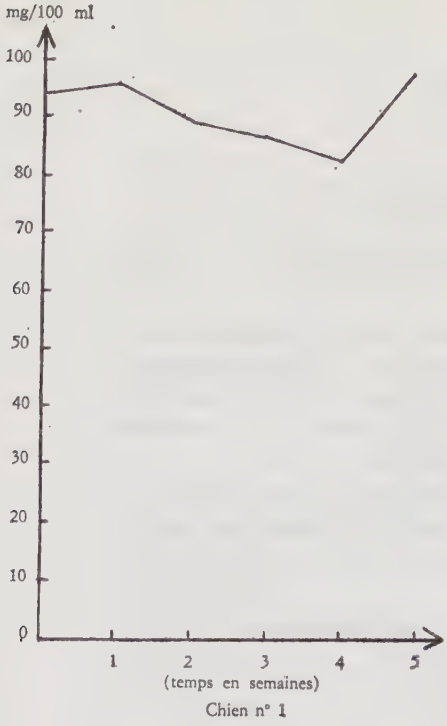
La mesure a été effectuée sur sang total récolté sur produit anticoagulant (mélange d'oxalate et de fluorure).

Du point de vue clinique, le comportement des animaux a été normal et nous n'avons observé aucun malaise.

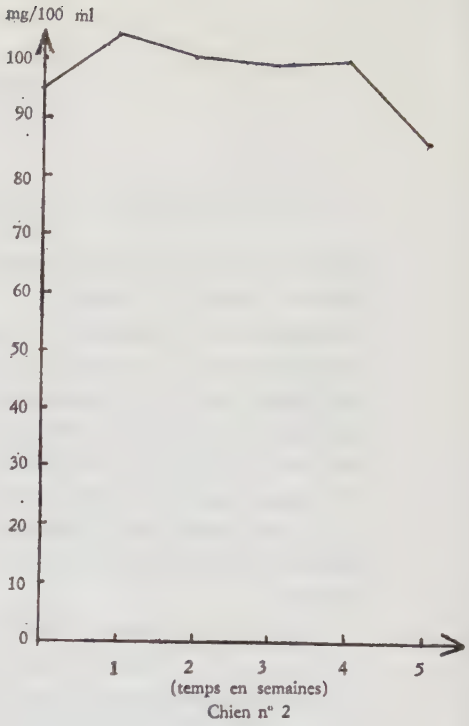
Les chiens étaient gais, dynamiques. Ils ont mangé et bu normalement.

L'urine et les fèces sont restées normales. Le poids de chaque chien n'a pas changé pendant tout le traitement. Les résultats des différentes analyses sont résumés dans les courbes suivantes :

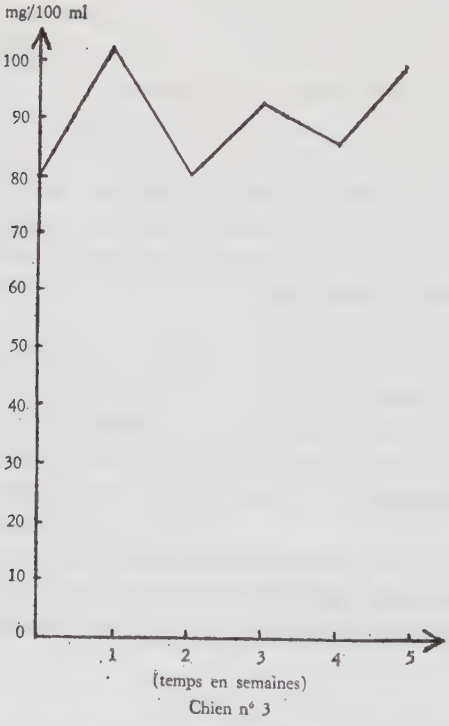
1) LA GLYCEMIE.



Chien n° 1



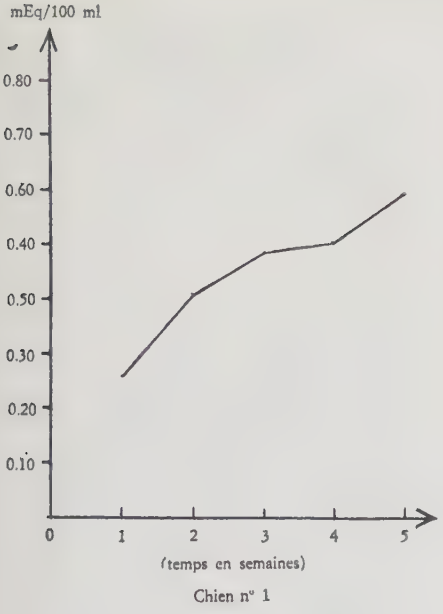
Chien n° 2



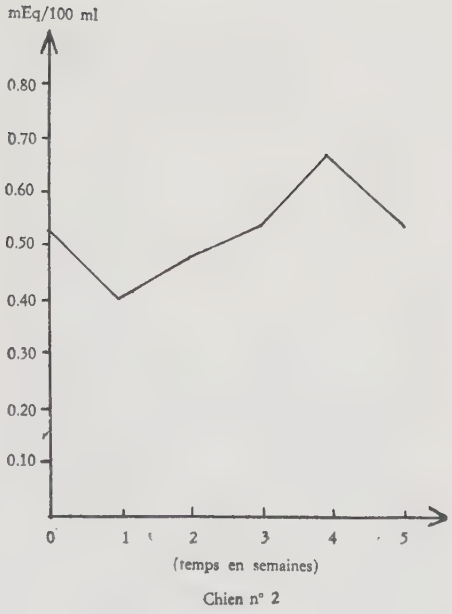
Chien n° 3

*Nous constatons que la glycémie chez les trois chiens varie très peu.*

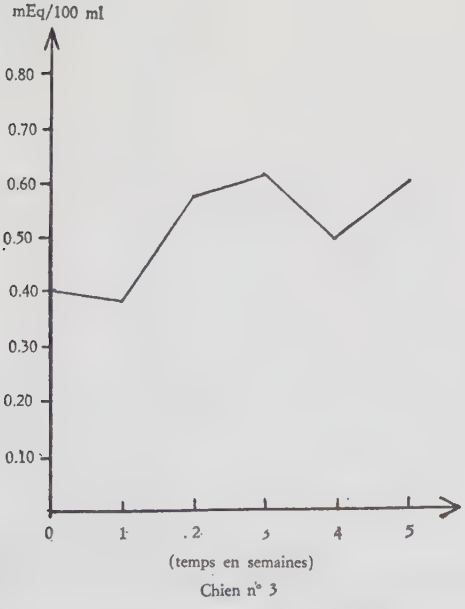
2) LA KALIEMIE.




Chien n° 1




Chien n° 2

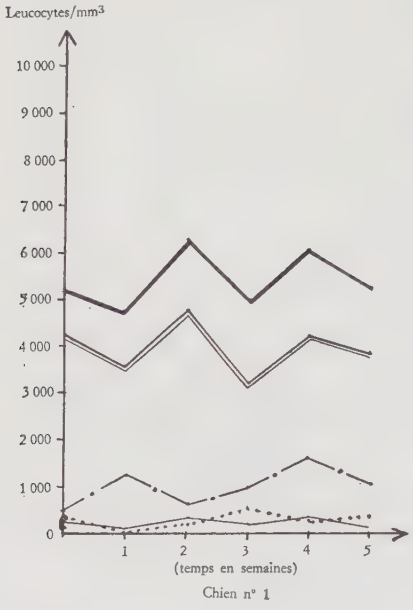



Chien n° 3

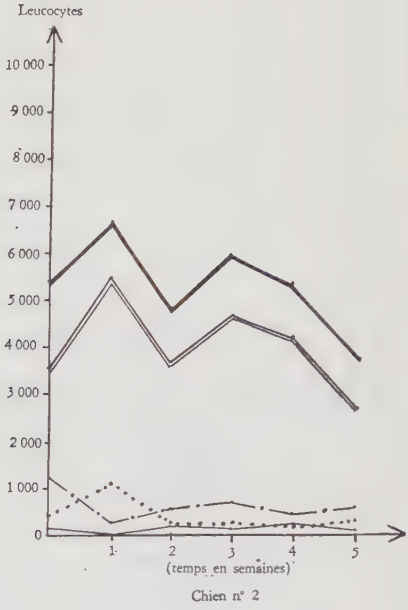
*Nous observons d'après les graphiques, une augmentation de la kaliémie.*

## 3) CYTOLOGIE SANGUINE.

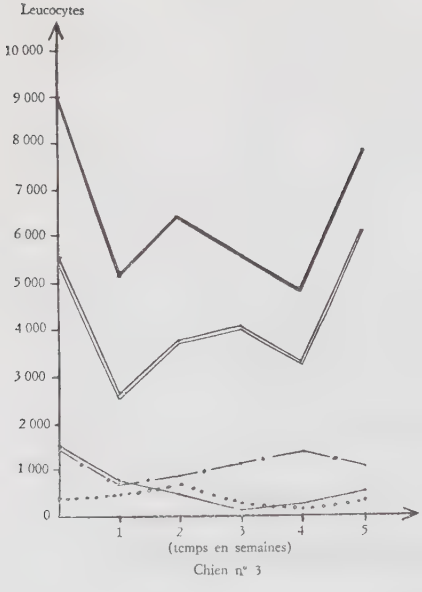
### 1) Globules blancs.



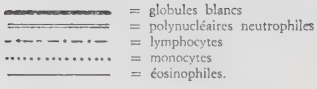

Chien n° 1



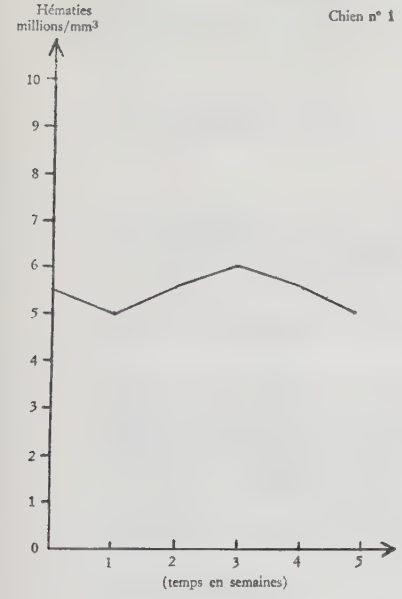

Chien n° 2

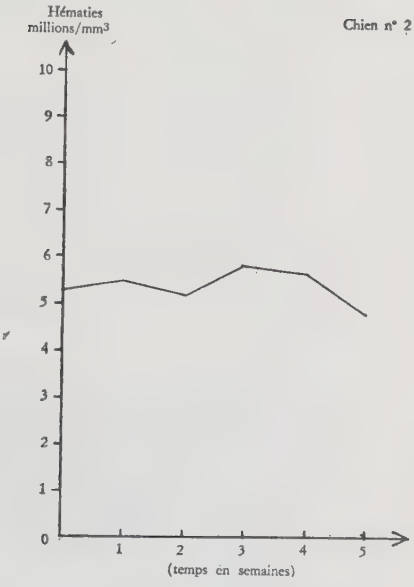



Chien n° 3



2) Globules rouges.



Les numérations des différentes cellules sanguines varient d'une semaine à l'autre. Les hématies : leur nombre est constant chez le chien n° 1, tandis qu'il diminue chez le chien n° 2 et augmente chez le chien n° 3.

Le nombre des leucocytes ne varie pas beaucoup dans le cas n° 1, mais diminue dans le cas n$^{os}$ 2 et 3. Les polynucléaires neutrophiles suivent la courbe des leucocytes.

La courbe des éosinophiles décrit une diminution dans le cas n° 3, un taux constant dans les autres cas avec une élévation au milieu du traitement. Le taux des monocytes a tendance à diminuer dans les trois cas; celui des lymphocytes varie assez peu.

En fin de traitement, nous avons effectué un test de THORN sur chaque chien.

Nous avons injecté de l'ACTH (hormone adrenocorticotrope) synthétique et nous avons fait une numération des éosinophiles pour voir si les surrénales répondaient à la stimulation de l'ACTH et n'avaient pas été mises en repos par le traitement.

Trois jours après l'arrêt du traitement, chaque chien reçoit 0.25 ml d'ACTH synthétique.

Pour chaque chien, nous avons effectué 3 numérations des éosinophiles (dilution au 1/10$^{e}$) : la lecture a été faite sur cellule de THOMAS (4 lectures à chaque fois)

La composition de la solution de dilution et de coloration était la suivante :

solution aqueuse à 2 % d'éosine : 5 volumes
acétone : 5 volumes
eau distillée : 90 volumes

*Chien n°* 1

0 heure 150/mm$^3$ (2, 1, 2, 1)
4 heures 50/mm$^3$ (0, 0, 1, 1)
9 heures 50/mm$^3$ (1, 0, 1, 0)

*Chien n°* 2

0 heure 75/mm$^3$ (1, 1, 1, 0)
4 heures 0/mm$^3$ (0, 0, 0, 0)
9 heures 50/mm$^3$ (1, 1, 0, 0)

*Chien n°* 3.

0 heure 600/mm$^3$ (6, 5, 6, 7)
4 heures 500/mm$^3$ (5, 4, 6, 5)
9 heures 300/mm$^3$ (3, 3, 4, 2)

Il y a donc, dans tous les cas, diminution du nombre des éosinophiles.

## III. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

### 1. Cas cliniques

Nous avons traité des animaux de tous âges et présentant des syndromes d'étiologie variée. Les traitements ont été de courte et de moyenne durée. Dans les affections respiratoires, nous avons observé une amélioration chez les animaux, le second jour de la mise en œuvre de la thérapeutique et la guérison au bout d'une semaine de traitement classique : injections suivies d'absorption de comprimés.

Dans deux cas, il a fallu prolonger ce traitement par l'administration d'un sirop contre la toux. Lors d'inflammation localisée aiguë ou chronique, nous avons eu d'excellents résultats ainsi que dans les cas d'allergies telles que les purpuras où la guérison des animaux a été rapide et spectaculaire.

Nous avons également employé la flumethasone chez les chiens atteints de piroplasmose. Lors de résistance au traitement classique, on incrimine l'intervention de phénomènes autoimmunitaires; d'autre part, les corticoïdes stimulent l'érythropoïèse; cependant, certains auteurs pensent qu'à forte dose, les corticoïdes inhibent l'erythropoïèse; d'autre part chez les bovins, l'administration de corticoïdes favorise les rechutes.

Il était donc intéressant d'utiliser la flumethasone dans cette maladie. Dans tous les cas, la guérison des animaux a été complète; la régénération des hématies a été normale et nous n'avons pas observé de rechute.

Dans les maladies virales, au stade aiguë de l'évolution, aussi bien chez le chien que chez le chat, l'administration de flumethasone semble avoir des effets défavorables; ceci est vrai pour tous les corticoïdes.

Par contre, il serait intéressant d'étudier, de façon plus approfondie, ce type de traitement lors de séquelles nerveuses; en effet, on incrimine également l'action de phénomènes auto immunitaires provoquant la destruction de la myéline; mais ceci n'est qu'une hypothèse.

2. Chiens d'expérience

La durée de l'administration a été de 41 jours, ce que l'on peut considérer comme une durée moyenne. Notons, cependant, qu'un traitement à base de corticoïdes atteint assez rarement cette longueur dans le cadre de la clinique canine.

Nous n'avons observé, chez les 3 chiens, aucune perturbation de l'état général, de l'appétit, de la soif, ni aucun trouble digestif. En ce qui concerne la glycémie, il n'y a pas eu de variations notables. La kaliémie a, par contre, augmenté. Cette augmentation, assez paradoxale, est peut être due à la sortie du potassium hors des cellules sortie généralement favorisée par les corticoïdes.

Les examens cytologiques ont montré peu de variation, si ce n'est la légère diminution du nombre des monocytes et celle du taux des éosinophiles chez le chien n° 3, qui, au départ, présentait une éosinophilie nette.

Le test de Thorn pratiqué, 3 jours après la fin du traitement, a montré que les surrénales réagissaient à l'injection d'ACTH.

# CONCLUSION

Le traitement de certaines affections par les corticoïdes n'est pas une nouveauté en Médecine Vétérinaire canine.

Ces corps, par leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-allergiques, ne constituent qu'un traitement symptômatique; mais on doit souligner les résultats obtenus et l'intérêt pratique que leur administration a apporté.

Les corticoïdes naturels, administrés à des doses thérapeutiques, entraînaient souvent des effets métaboliques concommittants qui apparaissaient comme des réactions secondaires gênantes.

Les recherches, dans ce domaine, ont permis de synthétiser des corps dont les réactions secondaires se sont de plus en plus atténuées.

La fluméthasone que nous avons employée à dose thérapeutique pendant des périodes de courte ou moyenne durée n'a pas provoqué d'effets néfastes sur l'organisme des animaux traités. Nous n'avons pas noté d'intolérance caractérisée malgré les deux atomes de fluor dans la molécule. L'injection a toujours été bien supportée.

Le produit s'est montré efficace et les résultats prouvent que l'on a intérêt à terminer le traitement par l'administration de comprimés en diminuant progressivement les doses.

Chez trois chiens d'expérience ayant reçu des doses thérapeutiques de fluméthasone pendant 41 jours, nous n'avons noté aucune anomalie.

Aussi, pensons-nous, que la flumethasone mérite d'occuper une place de choix parmi les nouveaux corticoïdes de synthèse.

*Vu, le Directeur*
*de l'Ecole Vétérinaire*
*rapporteur :*

R. FLORIO

*Vu, le Président de la Thèse :*

GADRAT

Vu et permis d'imprimer.

Toulouse, le 5 mai 1971

*Le Président de l'Université*
*Paul-Sabatier :*

L. LARENG

# BIBLIOGRAPHIE

Il ne peut être question de reprendre ici la bibliographie des corticostéroïdes ou même des applications de la flumethasone en médecine humaine. Nous ne citerons donc que les travaux nous ayant permis d'élaborer la première partie de ce travail.


ARIAS (E.). — The flumethasone source book. Syntex International, Veterinary Marketing Department, janvier 1969.

LABORATOIRES SYNTEX. — The first of the Syntex steroid series. The steroids : what they are and what they do ?

GUILLOT (M.). — La place des corticostéroïdes dans la famille des stéroïdes. Conférence de la Société de technique pharmaceutique. Journées pharmaceutiques françaises, 1961.

LECHAT (P.). — Pharmacodynamie des corticostéroïdes. Conférences de la Société des techniques pharmaceutiques, Journées pharmaceutiques françaises, 1961.

U.C.LA.F. (département commercial). — Cortisone et hydrocortisone dans la thérapeutique vétérinaire, septembre 1957

# TABLE DES MATIÈRES


INTRODUCTION . . . . . 11

PREMIÈRE PARTIE

I. — Généralités sur les corticoïdes : Place de la flumethasone . . . . . 13
II. — Propriétés physico-chimiques . . . . . 16
III. — Propriétés pharmacodynamiques . . . . . 17

DEUXIÈME PARTIE

I. — Le médicament . . . . . 25
II. — Résultats obtenus . . . . . 26
III. — Interprétation des résultats . . . . . 49

CONCLUSION . . . . . 51

BIBLIOGRAPHIE . . . . . 53

IMPRIMERIE MAURICE ESPIC
*13, rue Gonzalès, Toulouse*

DÉPOT LÉGAL :
DEUXIÈME TRIMESTRE 1971

*Numéro imprimeur : 153-71*